

10/08018

(2)特許協力条約に基づいて公開された国際出版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年9月2日 (02.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/073733 A1(51) 国際特許分類: A61K 38/44, A61P 7/00, 7/02, 9/10,
13/12, 29/00, 31/16, 43/00, A23L 1/30, A23K 1/16株式会社 栄養科学研究所内 Kanagawa (JP). 山内 恒
治 (YAMAUCHI,Kouji) [JP/JP]; 〒228-8583 神奈川
県 座間市 東原五丁目 1番 83号 森永乳業株式
会社 栄養科学研究所内 Kanagawa (JP). 若林 裕之
(WAKABAYASHI,Hiroyuki) [JP/JP]; 〒228-8583 神奈
川県 座間市 東原五丁目 1番 83号 森永乳業株式
会社 栄養科学研究所内 Kanagawa (JP). 新光一郎
(SHIN,Kouichirou) [JP/JP]; 〒228-8583 神奈川県 座間
市 東原五丁目 1番 83号 森永乳業株式会社 栄養科
学研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015009

(22) 国際出願日: 2003年11月25日 (25.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-45509 2003年2月24日 (24.02.2003) JP(74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI,Yoshiyuki et
al.); 〒103-0004 東京都 中央区 東日本橋 3丁目 4番
10号 アクロポリス 21ビル 6階 Tokyo (JP).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 森永
乳業株式会社 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒108-8384 東京都 港区 芝五丁目 33番
1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, ID, JP, KR, NZ, US.

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白木 公康
(SHIRAKI,Kimiyasu) [JP/JP]; 〒930-0881 富山県 富
山市 安養坊 34番 16号 Toyama (JP). 黒川 昌彦
(KUROKAWA,Masahiko) [JP/JP]; 〒939-0364 富山県
射水郡小杉町 南太閤山八丁目 8番 1号 Toyama (JP).
田村 吉隆 (TAMURA,Yoshitaka) [JP/JP]; 〒228-8583
神奈川県 座間市 東原五丁目 1番 83号 森永乳業(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

WO 2004/073733 A1

(54) Title: INTERLEUKIN 6 PRODUCTION INHIBITOR

(54) 発明の名称: インターロイキン-6 産生抑制剤

(57) Abstract: An interleukin 6 production inhibitor containing lactoperoxidase as the active ingredient is employed as, for example, a drug for preventing and/or treating diseases caused by the production of interleukin 6 such as thrombocytosis, myeloma, Castleman's disease, rheumatoid arthritis and infection with influenza virus.

(57) 要約: ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6 産生抑制剤を、インターロイキン-6 の産生に起因する疾患、例えは血小板增多症、骨髄腫、キャッスルマン病、慢性関節リューマチ、及びインフルエンザウイルス感染症等の予防及び/又は治療用の医薬等として用いる。

明細書

インターロイキン-6 產生抑制剤

技術分野

本発明は、ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有することを特徴とするインターロイキン-6 產生抑制剤である。さらに詳しくは、本発明はインターロイキン-6 の異常產生に起因する疾患の予防及び／又は治療に効果を有するインターロイキン-6 產生抑制剤、並びに飲食品及び飼料等に利用することが可能なインターロイキン-6 產生抑制剤である。

背景技術

炎症反応は種々の侵襲で引き起こされる組織損傷に対する一種の生体防御反応であるが、その特徴として発赤、腫脹、発熱、疼痛などの症状を伴う。炎症反応に関与する生体内活性物質には、ヒスタミン、セロトニン、プロスタグランジンなどの炎症性メディエーターや、白血球をはじめとした種々の細胞が產生するインターロイキン-1、インターロイキン-6、インターロイキン-8、腫瘍壞死因子 (TNF) などのいわゆる炎症性サイトカインが挙げられる（例えば、狩野庄吾、宮坂信之、湊長博編、「臨床免疫学」、朝倉書店、1997年、p. 73-77）。

インターロイキン-6 は、184個のアミノ酸からなる分子量21~28kDaのポリペプチド性のサイトカインである。インターロイキン-6 は、リポポリサッカライド、インターロイキン-1、TNFなどの炎症の場でみられる種々の刺激物質によって血管内皮細胞、Tリンパ球、Bリンパ球、単球、マクロファージなど幅広い種類の細胞から產生される。インターロイキン-6 の生物学的作用としては、急性期炎症性タンパクの合成促進、B細胞からの抗体產生誘導、Tリンパ球の活性化などの重要な作用が報告されている。その一方で、インターロイキン-6 の產生異常は種々の免疫異常症、炎症性疾患、リンパ系腫瘍の発症と深く関係していることが示唆されている（例えば、松村正實編、「分子細胞生物学辞典」、東京化学同人、1997年、p. 90）。

これに対し、インターロイキン-6の作用を阻害するインターロイキン-6抗体や、インターロイキン-6レセプター抗体は、慢性関節リュウマチなどの自己免疫疾患、乾癬、心房内粘液腫、メサンギウム増殖性腎炎、キャッスルマン症候群、AIDS、多発性骨髓腫など、多様な炎症性疾患に対する有効性が期待されており（例えば、「臨床免疫学」、朝倉書店、1997年、p. 73-77）、すでにインターロイキン-6レセプターに対する抗体を有効成分とするインターロイキン-6の產生に起因する疾患の治療剤（例えば、特開平8-169846号公報）、及び培養哺乳類細胞から產生されるインターロイキン-6抑制組成物（例えば、特開平8-99996号公報）が開示されている。また、カラゲナン投与で胸膜炎を誘導したラットに抗炎症薬のインドメタシンを投与すると、胸膜炎の炎症が有意に抑制され、腹腔滲出液中のインターロイキン-6が抑制されることが明らかにされている（例えば、「薬学雑誌」、第120巻、2000年、p. 455-462）。

現在までに、乳中の蛋白質によるインターロイキン-6への関与については、ラクトフェリンによる、大腸菌尿路感染マウスの尿中インターロイキン-6濃度の抑制作用（例えば、インフェクション・アンド・イミュニティ（Infection and Immunity）、アメリカ、第68巻、2000年、p. 5816~5823）、及び発酵乳またはその処理物を有効成分として含有するインターロイキン產生能を調節するための組成物（例えば、特開平5-9124号公報）がそれぞれ開示されている。

乳タンパク質の一種であるラクトパーオキシダーゼは、哺乳類の乳汁をはじめ、唾液、涙液、気道粘液等の分泌液にも含有される酸化還元酵素であり（例えば、アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピラトリ・アンド・クリティカル・ケア・メディスン（American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.））、アメリカ、第166巻、2002年、p. S57~S61）、工業的には牛乳から大量スケールで精製される（例えば、特開平5-41981号公報）。

ラクトパーオキシダーゼには、抗菌性、抗ウイルス活性、抗酸化活性、抗癌作用、免疫調節作用等の多様な生物機能が報告されている（例えば、ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・バイオケミストリー（Journal of Nutritional Bio

chemistry)、アメリカ、第11巻、2000年、p. 94-102；ライフ・サイエンシーズ (Life Sciences)、アメリカ、第43巻、1988年、p. 739-745；ライフ・サイエンシーズ (Life Sciences)、アメリカ、第47巻、1990年、p. 703-709；ジャーナル・オブ・ディリー・リサーチ (Journal of Dairy Research)、イギリス、第63巻、1996年、p. 257-267；ジャーナル・オブ・ディリー・リサーチ (Journal of Dairy Research)、イギリス、第64巻、1997年、p. 281-288；ベテリナリー・イミュノロジー・アンド・イミュノパソロジー (Veterinary Immunology and Immunopathology)、オランダ、第56巻、1997年、p. 85-96)。また、ヘルコバクタピロリ感染の治療用医薬を製造するためのラクトパーオキシダーゼ、パーオキシドナーオおよびチオシアネートの使用 (例えば、特表2000-509367号公報)、養殖水生動物の配合飼料に添加される病原菌感染予防及び治療剤 (例えば、特許第3103615号公報)、老化防止剤 (特許第3103167号公報)、肝機能改善剤 (例えば、特開2001-226289号公報)、パーオキシダーゼの予防および治療への応用 (例えば、特表平6-501453号公報)、角膜障害治療剤 (例えば、特許第2840795号公報) 等に関する技術が開示されている。更に、本出願人により、すでにパーオキシダーゼ、チオシアン酸、及び過酸化水素を有効成分とするウレアーゼ不活性化組成物 (特開2002-238554号公報) が開示されている。しかしながら、現在に至るまで炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン-6 產生に及ぼすラクトパーオキシダーゼの効果に関する既存の技術は一切報告されていなかった。

発明の開示

本発明者らは、前記背景技術に鑑み、安全で副作用が少なく、日常的に長期服用が可能なインターロイキン-6 產生抑制剤についてタンパク質等の食品素材を中心に鋭意探索を重ねた結果、乳タンパク質であるラクトパーオキシダーゼがインターロイキン-6 產生抑制作用を有すること初めて見出した。その結果、ラクトパーオキシダーゼの使用により、インターロイキン-6 の產生によって起因する種々の感染症や炎症性疾患の症状を緩和させることが可能であることが判明し

た。

前記課題を解決する本発明は、ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6産生抑制剤である。

前記インターロイキン-6産生抑制剤の好ましい態様は、インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬である。

また、本発明は、前記インターロイキン-6産生抑制剤を添加してなる飲食品組成物又は飼料組成物を提供する。

また、本発明は、インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬の製造における、ラクトパーオキシダーゼの使用を提供する。

さらに、本発明は、インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防又は治療を必要とする対象者に、ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6産生抑制剤を投与することを特徴とする、前記疾患を予防又は治療する方法を提供する。

前記の各々の発明において、前記インターロイキン-6の産生に起因する疾患としては、血小板增多症、骨髄腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、及びインフルエンザウイルス感染症等が挙げられる。

本発明は、安全性に優れ、安価で大量に生産することが可能であり、インターロイキン-6の産生を効果的に抑制する作用を有し、インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防及び／又は治療に有効な薬剤を提供するものである。

本願発明と、前記背景技術に記載した事項のうち、本発明と関連性の高い技術は、以下に示すような相違点がある。すなわち、

(1) 特開平8-169846号公報に記載されたインターロイキン-6産生に起因する疾患の治療剤の有効成分は、インターロイキン-6レセプターの抗体であって、本発明の有効成分であるラクトパーオキシダーゼとは異なる。

(2) 特開平8-99996号公報に記載されたインターロイキン-6抑制活性を有する組成物は、分子量10kDa又は44kDaであって、本発明の有効成分であるラクトパーオキシダーゼの分子量80kDaとは異なり、同公報にはラクトパーオキシダーゼについて一切記載されていない。

(3) インフェクション・アンド・イミュニティー (Infection and Immunity)、アメリカ、第68巻、2000年、p. 5816~5823には、ラクトフェリンによる大腸菌尿路感染マウスの尿中インターロイキン-6濃度の抑制作用が記載されているが、本発明の有効成分であるラクトパーオキシダーゼとは異なり、同文献にはラクトパーオキシダーゼについて一切記載されていない。

(4) 特開平5-9124号公報には、発酵乳またはその処理物を有効成分として含有するインターロイキン-6産生能を抑制するための組成物が記載されており、該有効成分である発酵乳の原料としては獣乳が例示されているが、本発明の有効成分であるラクトパーオキシダーゼについては一切記載されていない。尚、発酵乳にインターロイキン-6産生能を抑制する効果を有していたとしても、それのみではラクトパーオキシダーゼにインターロイキン-6の産生抑制効果を導き出すことは困難であると考えられる。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明の好ましい実施態様について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施態様に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。尚、本明細書において百分率は特に断りのない限り質量による表示である。

本発明に使用するラクトパーオキシダーゼは、ヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等の乳等から得ることができる。例えば、特開平5-41981公報（発明の名称：生菌含有液状組成物）に開示された方法のように、乳等未加熱のホエーまたは脱脂乳から、常法（例えば、イオン交換クロマトグラフィー等）に従って工業的に製造することが好ましく、更に、市販の天然物由来のラクトパーオキシダーゼ（例えばバイオポール社製等）、又は組換え型ラクトパーオキシダーゼ（例えば、シンらの方法〔バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications）、第271巻、2000年、p. 831-836〕によって発現・精製された組換え型ラクトパーオキシダーゼ、又は市販の組換え型ラクトパーオキシダーゼ）（例えばバイオポール社製等）を使用することも可能である。

本発明に使用することのできるラクトパーオキシダーゼは、上述したようなラクトパーオキシダーゼの改変体も含む。改変体として具体的には、EMBL-Accession No. : M58150又は配列番号1や、EMBL-Accession No. : AY324876、EMBL-Accession No. : AF027970等のアミノ酸配列において、一又は数個のアミノ酸が置換、欠失若しくは付加された配列からなる蛋白質を有する蛋白質を例示することができる。ここで、数個とは、2～50個、好ましくは2～20個、特に好ましくは2～10個である。また、改変体としては、EMBL-Accession No. : M58150又は配列番号1や、EMBL-Accession No. : AY324876、EMBL-Accession No. : AF027970等のアミノ酸配列と70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上相同な配列を有する蛋白質も例示することができる。これらのラクトパーオキシダーゼ改変体については、インターロイキン-6の產生抑制作用が保持され、且つヒトに対する抗原性ができるだけ低くなるように改変されていることが好ましい。上記のようなラクトパーオキシダーゼ改変体は、野生型ラクトパーオキシダーゼをコードする遺伝子をPCR法等により変異させた遺伝子を公知の発現系で発現させ、得られたタンパク質のインターロイキン-6產生抑制作用を測定することによって得ることができる。また、野生型ラクトパーオキシダーゼをコードする遺伝子が導入された微生物等を、紫外線照射等によって変異処理し、得られた微生物から、ラクトパーオキシダーゼ改変体を精製し、そのインターロイキン-6產生抑制作用を測定することによって得ることができる。ただし、本発明において「改変体」とは、必ずしも野生型を改変することによって作製されたものである必要はなく、天然に存在するような変異体であってもよい。尚、本発明において、ラクトパーオキシダーゼを飲食品や飼料に添加して使用する場合は、可能な限り、アミノ酸が置換、欠失若しくは付加等されていない野生型のラクトパーオキシダーゼを使用することが好ましい。

ラクトパーオキシダーゼは、インターロイキン-6の產生を抑制する作用を有しているので、インターロイキン-6產生抑制剤（以下、「本発明の抑制剤」という場合がある。）の有効成分として使用することができる。ここで、「有効成分」とは、インターロイキン-6の產生を抑制する作用を有する成分を意味し、ラクトパーオキシダーゼが本発明の抑制剤の主成分である必要はなく、また、本

発明の抑制剤にはラクトパーオキシダーゼ以外にインターロイキン-6の産生を抑制する作用を有する成分が含まれていてもよい。例えば、本発明の阻害剤にはラクトパーオキシダーゼ以外にインターロイキン-6の産生を抑制する作用を有する成分や、乳中の他の有用な蛋白質であるカゼインや α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン等が含まれていてもよい。

本発明のインターロイキン-6産生抑制剤は、ラクトパーオキシダーゼの他に、ラクトパーオキシダーゼの部分ペプチド、又はラクトパーオキシダーゼの加水分解混合物（ペプチド混合物）を含有していてもよい。また、インターロイキン-6産生抑制作用を有するラクトパーオキシダーゼの部分ペプチド、又はラクトパーオキシダーゼの加水分解混合物（ペプチド混合物）を有効成分として含有していてもよい。

本発明のインターロイキン-6産生抑制剤は、生体内において産生される炎症性サイトカインの一種であるインターロイキン-6の産生を抑制する作用を有する。したがって、本発明の抑制剤は、医薬、例えばインターロイキン-6の産生抑制を介して血小板增多症、骨髄腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、及びインフルエンザウイルス感染症などの各種の感染症や炎症性疾患の症状緩和作用を有する医薬等として用いることができる。しかし、本発明の抑制剤は、インターロイキン-6の異常産生に起因する疾患に対する予防及び／又は治療の使用に限定されるものではない。

本発明のインターロイキン-6産生抑制剤は、その有効成分が乳タンパク質等の食品素材に含まれるものであるので、ヒトに対する安全性が高く、飲食品に含有させた組成物として日常的に経口摂取することによってインターロイキン-6の産生に起因する疾患に対する予防及び／又は治療に効果が発揮される特徴を持つ。

本発明のインターロイキン-6産生抑制剤の形態は特に限定されるものではなく、例えば、医薬組成物、飲食品組成物、及び飼料組成物等が挙げられる。すなわち、本発明の抑制剤の一つの態様は、ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有する、インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬である。また、本発明の他の態様は、インターロイキン-6の産生に起

因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬の製造における、ラクトパーオキシダーゼの使用である。好ましい態様においては、本発明の抑制剤は、インターロイキン-6の產生に起因する疾患の予防又は治療を必要とする対象者に、前記疾患を予防又は治療するために投与される。また、他の態様においては、本発明の抑制剤は、飲食品組成物原料又は飼料組成物原料に添加され、飲食品組成物又は飼料組成物を構成する。

前記インターロイキン-6の產生に起因する疾患としては、血小板增多症、骨髓腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、及びインフルエンザウイルス感染症などの各種の感染症や炎症性疾患等が挙げられる。

本発明の抑制剤は、ラクトパーオキシダーゼそれ自体であってもよいし、ラクトパーオキシダーゼ以外の成分を含有していてもよい。ラクトパーオキシダーゼ以外の成分は、摂取の形態に応じて適宜選択できる。例えば、ラクトパーオキシダーゼ粉末やラクトパーオキシダーゼ水溶液（シロップ等）等を本発明のインターロイキン-6產生抑制剤として配合して各種飲食品を調製してもよい。

医薬組成物は、例えば、ラクトパーオキシダーゼを、薬学的に許容され得る賦形剤その他任意の添加剤を用いて製剤化することにより製造でき、製剤化したラクトパーオキシダーゼは、インターロイキン-6の產生に起因する疾患に対する予防及び／又は治療剤として使用できる。製剤化する場合、製剤中のラクトパーオキシダーゼの含有量は、通常0.001～20質量%、好ましくは0.1～15質量%である。製剤化にあたっては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を使用できる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビット等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミニン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；リン酸カルシウム等の

リン酸塩誘導体；炭酸カルシウム等の炭酸塩誘導体；硫酸カルシウム等の硫酸塩誘導体等が挙げられ、結合剤としては、例えば、上記賦形剤の他、ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マグロゴール等が挙げられ、崩壊剤としては、例えば、上記賦形剤の他、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン等の化学修飾されたデンプン又はセルロース誘導体等が挙げられ、滑沢剤としては、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウ等のワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸等のカルボン酸類；安息香酸ナトリウム等のカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウム等の硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の珪酸類；デンプン誘導体等が挙げられ、安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；無水酢酸；ソルビン酸等が挙げられ、矯味矯臭剤としては、例えば、甘味料、酸味料、香料等が挙げられ、注射剤用溶剤としては、例えば、水、エタノール、グリセリン等が挙げられる。

医薬組成物の投与経路としては、例えば、経口投与、経腸投与等の非経口投与が挙げられ、医薬組成物の投与剤形としては、例えば、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等が挙げられる。

また、本発明のインターロイキン-6 產生抑制剤は、飲食品、飼料等に配合して投与することもできる。投与量及び投与回数は、目的とする作用効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、投与量は、成人 1 日当たり通常 10 mg ~ 10 g の範囲から適宜選択でき、投与回数は、1 日 1 回から数回の範囲から適宜選択できる。また、投与期間としては、7 日間以上が好ましい。

本発明のラクトパーオキシダーゼを配合した飲食品組成物の形態としては、例えば、ラクトパーオキシダーゼ粉末やラクトパーオキシダーゼ水溶液（シロップ等）等を本発明のインターロイキン-6 產生抑制剤として配合した清涼飲料、乳飲料等又はこれらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末；加工乳、発酵乳等の乳製品

；経腸栄養食；機能性食品等が挙げられる。

飲食品組成物の形状としては、タブレット状のサプリメントを例示することができる。これによって、一日当たりの食事量及び摂取カロリーを他の食品の摂取量を加味した上でコントロールする必要が無く、また、有効成分の摂取量を正確に把握できる。

尚、本発明の飲食品組成物又は飼料組成物は、以下に示す疾患の予防用又は治療用としての効能を表示した飲食品組成物又は飼料組成物とすることができます。すなわち、インターロイキン-6の産生に起因する疾患、例えば血小板增多症、骨髄腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、又はインフルエンザウイルス感染症等の予防用又は治療用であること、を表示することができる。

ここで、「表示」とは、前記効能を需要者に対して知らしめる行為を意味し、例えば、本発明の飲食品組成物又は飼料組成物の商品若しくは商品の包装・広告等に前記効能を付する行為、付したもの譲渡、引き渡し、展示等をする行為等があるが、特に特定保健用食品〔健康増進法施行規則（平成15年4月30日、日本国厚生労働省令第86号）の第12条第1項第5号参照〕として表示する態様が好ましい。

本発明において、ラクトパーオキシダーゼによるインターロイキン-6産生抑制作用を評価するために、ヒトおよび哺乳動物において、インフルエンザウイルスの感染によってインターロイキン-6の産生が誘導されるという報告〔ジャーナル・オブ・メディカル・バイロロジー（Journal of Medical Virology）、アメリカ、第64巻、2001年、p. 262-268、サーキュレーション（Circulation）、アメリカ、第103巻、2001年、p. 2283-2288〕に基づき、インフルエンザ感染モデルマウスによるインターロイキン-6の産生誘導に対するラクトパーオキシダーゼの効果〔インターロイキン-6産生抑制作用、炎症細胞数抑制作用、肺コンソリデーション（肺炎症の重症度）抑制効果〕として検討した。詳細は、後記する試験例の方法に従った。

次に試験例を示して本発明のインターロイキン-6産生抑制剤の作用を詳細に説明する。

[試験例 1]

本試験は、ウイルス感染に伴う炎症によって產生されたインターロイキン-6、炎症細胞数、及び肺コンソリテーションの重症度に対するラクトパーオキシダーゼによる効果を調べるために行った。

(1) 試料の調製

ラクトパーオキシダーゼ（バイオポール社製）を、12.5質量%の濃度になるように精製水に溶解して試験試料を調製した。対照試料には精製水を使用した。

(2) 試験方法

a) 試料の投与

7週齢のBALB/C雌性マウス（日本エス・エル・シー社から購入）合計12匹を、糞食防止ネットを設置したケージに入れ、標準固形飼料（日本クレア社製）と飲水で一週間馴化飼育した。次に、前記マウスを6匹ずつ2群に分け、その1群に対照試料0.5m1をゾンデで経口投与して対照群とした。残りの1群には試験試料0.5m1をゾンデで経口投与して試験群とした。これらの経口投与は、ウイルス感染の1日前から開始し、投与開始から7日間、一日一回ずつ連日投与した。ウイルス感染日（試料投与開始後2日目）に、すべてのマウスに対して、インフルエンザウイルスA/PR/8/34 (H1N1) 株660PFU (PFU: ブラク形成単位) を含むリン酸緩衝液10μlを麻酔下で経鼻的に接種した。感染6日後（試料投与終了日）にマウスを解剖し、以下に示す各種測定サンプルを回収した。

b) 測定サンプルの回収

試料投与終了後のマウスを、麻酔下で眼窩静脈から採血し、血清サンプルを回収した。また、解剖気道に注射針を差し込み、1m1の血清無添加イーグルMEM培地（日本製薬社製）を注射器で注入した後、同じ注射器内に液を回収した。同様の注入と回収をさらに2回繰り返し、計3回分の気管支肺胞洗浄液を回収した。回収した気管支肺胞洗浄液を1000回転で遠心し、細胞画分と上清に分離した。細胞画分は炎症細胞サンプルとし、上清は気管支肺胞洗浄液上清サンプル

とした。また、解剖したマウスから肺を回収し、肺コンソリデーションサンプルとした。

c) インターロイキン-6 濃度の測定

前記血清サンプル及び気管支肺胞洗浄液サンプル中のインターロイキン-6 の濃度を E L I S A 法により測定し、一群 6 匹の測定値を平均化した。

d) 炎症細胞数の測定

前記炎症細胞サンプルについて細胞数測定装置（日本光電社製）を使用して炎症細胞数を測定し、一群 6 匹の測定値を平均化した。

e) 肺コンソリデーションの重症度のスコア化

ウイルス感染による炎症の指標であるコンソリデーションの重症度は、ギンズバーグらの方法 [ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン (Journal of Experimental Medicine) 、アメリカ、第 95 卷、 1952 年、第 135 ~ 145 ページ] に従って、 0 (コンソリデーションなし) から 10 (重篤なコンソリデーション) にスコア化し、一群 6 匹の測定値を平均化した。

(3) 試験結果

本試験の結果を表 1 、表 2 、表 3 に示す。表 1 は、血清サンプル及び気管支肺胞洗浄液上清サンプル中のインターロイキン-6 濃度の測定結果を示す。表 2 は、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数の測定結果を示す。表 3 は肺コンソリデーションスコアを示す。

その結果、表 1 から明らかに、ウイルス感染マウスにラクトパーオキシダーゼを投与することにより、血清サンプル及び気管支肺胞洗浄液上清サンプル中のインターロイキン-6 濃度は有意に減少することが判明した。

また、表 2 から明らかに、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数はラクトパーオキシダーゼを投与することにより減少したことから、ラクトパーオキシダーゼによる炎症性細胞の滲出を抑制する効果も確認された。

さらに、表 3 から明らかに、肺コンソリデーションスコアは対照群では 5.0 であったのに対し、ラクトパーオキシダーゼを投与した試験群では 1.8

に低下し、ラクトパーオキシダーゼによる肺の炎症抑制効果も確認された。

従って、ラクトパーオキシダーゼは、*in vivo*でインターロイキン-6の産生を効果的に抑制する作用を有し、その効果に伴って炎症性細胞の滲出を抑制する作用、及び肺の炎症症状を改善する効果が発揮されることが明らかとなった。

尚、気管支肺胞洗浄液の上清中のウイルス量について、MDCK細胞を用いたプラーク法〔ジャーナル・オブ・ジェネラル・バイロロジー (Journal of General Virology)、イギリス、第71巻、1990年、p. 2149-2155〕によって測定したところ、対照群と試験群の間でウイルス量の差は認められなかったことから、ラクトパーオキシダーゼは生体内において直接インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス効果を持たないことが確認された。

表 1

インターロイキン-6 濃度 (pg/ml)		
	血清サンプル	気管支肺胞洗浄液上清サンプル
試験群	59	998
対照群	198	4358

表 2

炎症細胞数 ($\times 10^5$ 個/ml)	
試験群	4.6
対照群	9.6

表 3

肺コンソリデーションスコア	
試験群	1.8
対照群	5.0

次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

次の組成のインターロイキン-6 產生抑制効果を有する注射剤を常法により製造した。

ラクトパーオキシダーゼ (バイオポール社製)	2.0 (%)
アクチノマイシンD (シグマ社製)	0.005
塩化ナトリウム (和光純薬社製)	0.9
マンニトール (関東化学社製)	1.0
注射用蒸留水 (大塚製薬社製)	96.095

実施例 2

乳糖 (メグレ社製) 600 g、トウモロコシデンプン (日清製粉社製) 400 g、結晶セルロース (和光純薬工業社製) 400 g 及びラクトパーオキシダーゼ 600 g を 50 メッシュのふるい (ヤマト科学社製) により篩い分けし、厚さ 0.5 mm のポリエチレン製の袋にとり、転倒混合し、全自動カプセル充填機 (セセレ・ペディーニ社製。プレス式) を用い、前記粉末をカプセル (日本エランコ社製。1号ゼラチンカプセル、0p. Yellow No. 6 Body、空重量 75 mg) に内容量 275 mg で充填し、インターロイキン-6 產生抑制効果を有するカプセル剤 7000 個を得た。

実施例 3

ホエー蛋白酵素分解物 (森永乳業社製) 10.8 kg、デキストリン (昭和産業社製) 36 kg、および少量の水溶性ビタミンとミネラルを水 200 kg に溶解し、水相をタンク内に調製した。これとは別に、大豆サラダ油 (太陽油脂社製) 3 kg、パーム油 (太陽油脂社製) 8.5 kg、サフラワー油 (太陽油脂社製) 2.5 kg、レシチン (味の素社製) 0.2 kg、脂肪酸モノグリセリド (花王社製) 0.2 kg、及び少量の脂溶性ビタミンを混合溶解し、油相を調製

した。タンク内の水相に油相を添加し、攪拌して混合した後、70℃に加温し、更に、ホモゲナイザーにより14.7 MPaの圧力で均質化した。次いで、90℃で10分間殺菌した後、濃縮し、噴霧乾燥して、中間製品粉末約59kgを調製した。この中間製品粉末50kgに、蔗糖（ホクレン社製）6.8kg、アミノ酸混合粉末（味の素社製）167g、およびラクトパーオキシダーゼ（バイオポール社製）60gを添加し、均一に混合して、インターロイキン-6産生抑制剤であるラクトパーオキシダーゼを含有する経腸栄養食粉末約56kgを製造した。

実施例4

ラクトパーオキシダーゼ（バイオポール社製）150g、ラクチュロース粉末（森永乳業社製）100g、マルツデキストリン（松谷化学工業社製）635g、脱脂粉乳（森永乳業社製）85g、ステビア甘味料（三栄源エフ・エフ・アイ社製）1g、ヨーグルト・フレーバー（三栄源エフ・エフ・アイ社製）5g、グリセリン脂肪酸エステル製剤（理研ビタミン社製）24gの各粉末を添加して均一に混合し、打錠機（畠鉄鋼所社製）を使用して、錠剤1錠当たり0.5gとし、12錠/分の打錠速度、9.8 KPaの圧力で前記混合粉末を連続的に打錠し、インターロイキン-6産生抑制剤であるラクトパーオキシダーゼを含有するタブレット1800錠（約900g）を製造した。

産業上の利用の可能性

以上詳記したとおり、本発明はラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6産生抑制剤とその利用に関するものであり、本発明により奏される効果は次のとおりである。

- (1)インターロイキン-6の産生を効果的に抑制することが可能である。
- (2)インターロイキン-6の産生に起因する疾患の予防及び/又は治療に効果を有する。
- (3)乳等の原料から安価で大量に製造することができる。
- (4)ヒトに対する安全性が高く、日常的に摂取することが可能である。

(5) インターロイキン-6 の產生に起因する疾患の予防用又は治療用であることを表示した飲食品組成物又は飼料組成物を提供することができる。

請求の範囲

1. ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6 產生抑制剤。
- 2.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬である請求項 1 に記載のインターロイキン-6 產生抑制剤。
- 3.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患が、血小板增多症、骨髓腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、又はインフルエンザウイルス感染症である請求項 2 に記載のインターロイキン-6 產生抑制剤。
4. 請求項 1 ～請求項 3 のいずれかに記載のインターロイキン-6 產生抑制剤を添加してなる飲食品組成物又は飼料組成物。
- 5.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患の予防及び／又は治療用の医薬の製造における、ラクトパーオキシダーゼの使用。
- 6.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患が、血小板增多症、骨髓腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、又はインフルエンザウイルス感染症である請求項 5 に記載のラクトパーオキシダーゼの使用。
- 7.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患の予防又は治療を必要とする対象者に、ラクトパーオキシダーゼを有効成分として含有するインターロイキン-6 產生抑制剤を投与することを特徴とする、前記疾患を予防又は治療する方法。
- 8.インターロイキン-6 の產生に起因する疾患が、血小板增多症、骨髓腫、キャッスルマン病、心臓粘液腫、糸球体腎炎、慢性関節リューマチ、敗血症、又はインフルエンザウイルス感染症である請求項 7 に記載の方法。

SEQUENCE LISTING

<110> MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.

<120> Inhibitor of Interleukin-6 Production

<130> FP1490P1667

<150> JP 2003-45509

<151> 2003-02-24

<160> 1

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 612

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 1

Asp Thr Thr Leu Thr Asn Val Thr Asp Pro Ser Leu Asp Leu Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ser Trp Glu Val Gly Cys Gly Ala Pro Val Pro Leu Val Lys Cys
20 25 30

Asp Glu Asn Ser Pro Tyr Arg Thr Ile Thr Gly Asp Cys Asn Asn Arg
35 40 45

Arg Ser Pro Ala Leu Gly Ala Ala Asn Arg Ala Leu Ala Arg Trp Leu
50 55 60

Pro Ala Glu Tyr Glu Asp Gly Leu Ala Leu Pro Phe Gly Trp Thr Gln
65 70 75 80

Arg Lys Thr Arg Asn Gly Phe Arg Val Pro Leu Ala Arg Glu Val Ser
85 90 95

Asn Lys Ile Val Gly Tyr Leu Asp Glu Glu Gly Val Leu Asp Gln Asn
100 105 110

Arg Ser Leu Leu Phe Met Gln Trp Gly Gln Ile Val Asp His Asp Leu
115 120 125

Asp Phe Ala Pro Glu Thr Glu Leu Gly Ser Asn Glu His Ser Lys Thr
130 135 140

Gln Cys Glu Glu Tyr Cys Ile Gln Gly Asp Asn Cys Phe Pro Ile Met
145 150 155 160

Phe Pro Lys Asn Asp Pro Lys Leu Lys Thr Gln Gly Lys Cys Met Pro
165 170 175

Phe Phe Arg Ala Gly Phe Val Cys Pro Thr Pro Pro Tyr Gln Ser Leu
180 185 190

Ala Arg Glu Gln Ile Asn Ala Val Thr Ser Phe Leu Asp Ala Ser Leu
195 200 205

Val Tyr Gly Ser Glu Pro Ser Leu Ala Ser Arg Leu Arg Asn Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Leu Gly Leu Met Ala Val Asn Gln Glu Ala Trp Asp His Gly
225 230 235 240

Leu Ala Tyr Leu Pro Phe Asn Asn Lys Lys Pro Ser Pro Cys Glu Phe
245 250 255

Ile Asn Thr Thr Ala Arg Val Pro Cys Phe Leu Ala Gly Asp Phe Arg
260 265 270

Ala Ser Glu Gln Ile Leu Leu Ala Thr Ala His Thr Leu Leu Leu Arg
275 280 285

Glu His Asn Arg Leu Ala Arg Glu Leu Lys Lys Leu Asn Pro His Trp
290 295 300

Asn Gly Glu Lys Leu Tyr Gln Glu Ala Arg Lys Ile Leu Gly Ala Phe
305 310 315 320

Ile Gln Ile Ile Thr Phe Arg Asp Tyr Leu Pro Ile Val Leu Gly Ser
325 330 335

Glu Met Gln Lys Trp Ile Pro Pro Tyr Gln Gly Tyr Asn Asn Ser Val
340 345 350

Asp Pro Arg Ile Ser Asn Val Phe Thr Phe Ala Phe Arg Phe Gly His
355 360 365

Met Glu Val Pro Ser Thr Val Ser Arg Leu Asp Glu Asn Tyr Gln Pro
370 375 380

Trp Gly Pro Glu Ala Glu Leu Pro Leu His Thr Leu Phe Phe Asn Thr
385 390 395 400

Trp Arg Ile Ile Lys Asp Gly Gly Ile Asp Pro Leu Val Arg Gly Leu
405 410 415

Leu Ala Lys Lys Ser Lys Leu Met Asn Gln Asp Lys Met Val Thr Ser
420 425 430

Glu Leu Arg Asn Lys Leu Phe Gln Pro Thr His Lys Ile His Gly Phe
435 440 445

3/3

Asp Leu Ala Ala Ile Asn Leu Gln Arg Cys Arg Asp His Gly Met Pro
450 455 460

Gly Tyr Asn Ser Trp Arg Gly Phe Cys Gly Leu Ser Gln Pro Lys Thr
465 470 475 480

Leu Lys Gly Leu Gln Thr Val Leu Lys Asn Lys Ile Leu Ala Lys Lys
485 490 495

Leu Met Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Asp Asn Ile Asp Ile Trp Ile Gly
500 505 510

Gly Asn Ala Glu Pro Met Val Glu Arg Gly Arg Val Gly Pro Leu Leu
515 520 525

Ala Cys Leu Leu Gly Arg Gln Phe Gln Gln Ile Arg Asp Gly Asp Arg
530 535 540

Phe Trp Trp Glu Asn Pro Gly Val Phe Thr Glu Lys Gln Arg Asp Ser
545 550 555 560

Leu Gln Lys Val Ser Phe Ser Arg Leu Ile Cys Asp Asn Thr His Ile
565 570 575

Thr Lys Val Pro Leu His Ala Phe Gln Ala Asn Asn Tyr Pro His Asp
580 585 590

Phe Val Asp Cys Ser Thr Val Asp Lys Leu Asp Leu Ser Pro Trp Ala
595 600 605

Ser Arg Glu Asn
610

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/44, A61P7/00, 7/02, 9/10, 13/12, 29/00, 31/16, 43/00, A23L1/30, A23K1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/00-38/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAVERSEN, Liliana A. et al., Human Lactoferrin and Peptides Derived from a Surface-Exposed Helical Region Reduce Experimental Escherichia coli Urinary Tract Infection in Mice., Infection and Immunity, October, 2000, Vol.68, No.10, pages 5816 to 5823	1-6
A	JP 5-9124 A (The Calpis Food Industry Co., Ltd.), 19 January, 1993 (19.01.93), (Family: none)	1-6
A	WO 92/01466 A1 (UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES), 06 February, 1992 (06.02.92), & EP 540547 A1 & EP 540547 B1 & DE 69110678 E & JP 6-501453 A & JP 3478821 B2 & US 5503853 A	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 February, 2004 (16.02.04)

Date of mailing of the international search report
02 March, 2004 (02.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15009

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 791359 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 27 August, 1997 (27.08.97), & WO 96/12503 A1 & AU 9537099 A & AU 689657 B & JP 8-169846 A & NO 9701816 A & FI 9701669 A & CZ 9701189 A3 & HU 77035 T & KR 97706846 A & RU 2147442 C1 & CN 1164194 A	1-6
A	EP 1002542 A1 (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID), 24 May, 2000 (24.05.00), & EP 1002542 B1 & WO 99/53944 A1 & ES 2138561 A1 & ES 2138561 B1 & ES 2160495 B1 & AU 9931486 A & JP 2002-507224 A & DE 69904010 E & US 6429188 B1 & US 2002/0151458 A1	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/15009

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K38/44, A61P7/00, 7/02, 9/10, 13/12, 29/00,
31/16, 43/00, A23L1/30, A23K1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K38/00-38/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN) BIOSIS (STN) MEDLINE (STN) EMBASE (STN)
WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HAVERSEN, Liliana A. et al., Human Lactoferrin and Peptides Derived from a Surface-Exposed Helical Region Reduce Experimental <i>Escherichia coli</i> Urinary Tract Infection in Mice, Infection and Immunity, October 2000, Volume 68, Number 10, pages 5816-5823	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 02. 2004

国際調査報告の発送日

02. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田俊生

4P 8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 5-9124 A (カルピス食品工業株式会社) 1993.01.19 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 92/01466 A1 (UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES) 1992.02.06 & EP 540547 A1 & EP 540547 B1 & DE 69110678 E & JP 6-501453 A & JP 3478821 B2 & US 5503853 A	1-6
A	EP 791359 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 1997.08.27 & WO 96/12503 A1 & AU 9537099 A & AU 689657 B & JP 8-169846 A & NO 9701816 A & FI 9701669 A & CZ 9701189 A3 & HU 77035 T & KR 97706846 A & RU 2147442 C1 & CN 1164194 A	1-6
A	EP 1002542 A1 (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID) 2000.05.24 & EP 1002542 B1 & WO 99/53944 A1 & ES 2138561 A1 & ES 2138561 B1 & ES 2160495 B1 & AU 9931486 A & JP 2002-507224 A & DE 69904010 E & US 6429188 B1 & US 2002/0151458 A1	1-6

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7, 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7, 8 に記載の発明は、治療による人体の処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。